



3. 細胞・分子レベルでのトリチウム影響研究

立花 章, 小林純也¹⁾, 田内 広
 茨城大学理学部, ¹⁾京都大学放射線生物研究センター
 (原稿受付: 2012年1月6日)

トリチウムの生物影響を検討するために、細胞を用いて種々の指標について生物学的効果比 (RBE) の研究が行われており、RBE 値はおよそ2であると推定される。だが、これまでの研究は、高線量・高線量率の照射によるものであった。しかし、一般公衆の被ばくは低線量・低線量率である上、低線量放射線には特有の生物影響があることが明らかになってきた。したがって、今後低線量・低線量率でのトリチウム生物影響の研究が重要であり、そのための課題も併せて議論する。

Keywords:

relative biological effectiveness, radiation weighting factor, sensitive mutation assay system, bystander effect, radioadaptive response, tritiated water, organically bound tritium

3.1 はじめに

核融合炉では、核融合反応の結果トリチウムが生成する。トリチウムは低エネルギーの β 線を放出する核種であり、これが環境中に放出されると周辺の住民や環境に放射線影響を及ぼす可能性がある。

トリチウム β 線の水中での平均飛程は560 nmであり、水中での最大飛程も約6 μ mである[1]。生物を構成する細胞は直径が約20–30 μ mであるため、人体の外部にあるトリチウムから放出される β 線は、皮膚の最も外側にある細胞で遮蔽され、それより内部には到達しない。したがって、トリチウム β 線による生物影響を考えるときに重要であるのは内部被ばくのみであり、外部被ばくは無視しても差し支えない。

細胞内には多くの細胞内小器官と呼ばれる構造体があり、各々の細胞内小器官はそれぞれ独自の機能を持っている。細胞のほぼ中央には核と呼ばれる細胞内小器官がある(以降、原子核との混同を避けるため、「細胞核」と書く)。細胞核は直径が6–10 μ mの大きさであり、その内部には生物の遺伝情報を担っているDNAがある。DNAは単独で存在するのではなく、ヒストンなどのタンパク質とともに複雑に折り畳まれたクロマチンと呼ばれる構造を形成している。クロマチンが凝縮したものが染色体であり、ヒトでは46本の染色体がある。

ところで、トリチウムがどのような化合物の形で生物体内に存在するかは、体内分布を考える上で重要である。トリチウムは水分子の水素原子と置き換わりやすく、HTOの形で存在することが多い。水分子は生物体内に最も多く存在する分子であり、HTOも体内に広く分布するため、HTOが生物体に取り込まれると全身にほぼ均一に被ばくを受けることとなる。しかし、トリチウムが有機化合物に

含まれた有機結合型トリチウム (organically bound tritium; OBT) は、生体構成分子として体内に留まるため、長期にわたって β 線を放出し続ける。例えば、チミジンという化合物はDNAの合成の際にその材料として用いられる化合物であるが、これに含まれる水素原子のうちの一つをトリチウムに置換した、すなわちトリチウム標識したチミジンが市販されている。DNA合成を行っている細胞にトリチウムチミジンを与えると、チミジンがDNA内に取り込まれるため、DNA分子内にトリチウムが存在することとなる。このようにトリチウムを含む物質の化学形の違いも、トリチウムの生物影響を左右する要因である(図1)。

現在の放射線防護の基準は、ヒトの放射線発がんのデータ、つまり広島・長崎の原爆被爆者のデータを基に構築されているので、本来は発がんを指標としたデータについて議論すべきであるが、トリチウムによる発がんのデータはきわめて乏しいため、発がんを基にトリチウムの防護基準を考えることは実際上不可能である。このため、その代替法として、細胞や分子レベルの研究が不可欠である。本章では、細胞・分子レベルでのトリチウム生物影響研究について紹介し、その中から見えてきた、放射線に対する生体応答反応を紹介する。また、今後の検討課題についても議論したい。

3.2 トリチウムの生物学的効果比に関する研究成果

3.2.1 β 線の放射線加重係数

放射線防護の観点から、生体内の各種臓器での影響を考えるには、放射線の吸収線量だけでなく、放射線の種類の違いも含めた等価線量を考慮すべきである。等価線量は吸収線量に放射線加重係数を乗じた値であるが、国際放射線

防護委員会 (ICRP) は電子の放射線加重係数を 1 と定めている [2]。すなわち、 β 線を被ばくした生体組織の等価線量は吸収線量に等しい値となる。ところで、放射線加重係数は放射線の線質の違いによる生物影響の大きさの違いに基づいて定められているものであるが、こうした放射線の線質 (具体的には問題としている放射線の線エネルギー付与 (linear energy transfer; LET) の違い) による生物影響の大きさを表す指標が生物学的効果比 (relative biological effectiveness; RBE) である。

3.2.2 生物学的効果比 (RBE)

上述のように、放射線の線質の違いによる生物影響の大きさを表す指標が RBE であり、具体的には次の式で求める。

$$RBE = \frac{\left(\begin{array}{l} \text{ある生物学的効果を起こすのに} \\ \text{必要な基準放射線の吸収線量} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{l} \text{同じ生物学的効果を起こすのに必要な} \\ \text{問題としている放射線の吸収線量} \end{array} \right)} \quad (1)$$

放射線の線質の違いは、単位長あたりに放射線が失うエネルギーの大きさである線エネルギー付与 (LET) で表され、単位は $\text{keV}/\mu\text{m}$ である。一般的に LET が大きいほど RBE が高くなる (図 2)。「基準放射線」としては、低 LET 放射線を通常用いており、これまでの研究では 200 kVp 以上の X 線、あるいは ^{60}Co や ^{137}Cs の γ 線が用いられている。

3.2.3 トリチウムの RBE

トリチウムの生物影響を考える際には RBE の検討がまず重要であるため、多くの研究が行われてきた。試験管内で培養された細胞を用いた多くの研究のうちの一部をまとめたものが表 1 と表 2 である。

これらの実験結果について個々に述べるのは煩雑なので、概略を述べるにとどめる。生物学的指標としては、細胞の生存率や染色体異常、突然変異などが用いられている。個々の研究結果の間にはばらつきが大きいため、RBE 値は明確ではないが、基準放射線に X 線を用いた場合には RBE は約 1.5 であり、一方 γ 線を基準とした場合には約 2 の RBE 値が得られていると見ることができる。このように、基準放射線に X 線と γ 線のいずれを用いるかは、RBE 値に違いを生じることがあるため、どちらかに統一することが望ましい。放射線防護の体系は広島・長崎の原爆被爆者の発がんデータを基礎としているが、この際の被ばくは γ 線と中性子線によるものであるため、RBE の検討には γ 線を用いるのが妥当ではないかと考えられる。

表 1 および表 2 に取り上げたデータではトリチウムはすべて HTO を用いているように、これまでの研究で用いられてきたトリチウムは HTO の化学形が大部分であり、OBT を用いた例は少数である。また、トリチウム濃度や線量および線量率は、いずれも一般公衆が受けるであろうと推定される被ばくに比べると、きわめて高い値であり、そのような実験条件で得られた RBE 値であることに留意する必要がある。後述するように、RBE は吸収線量の大きさ

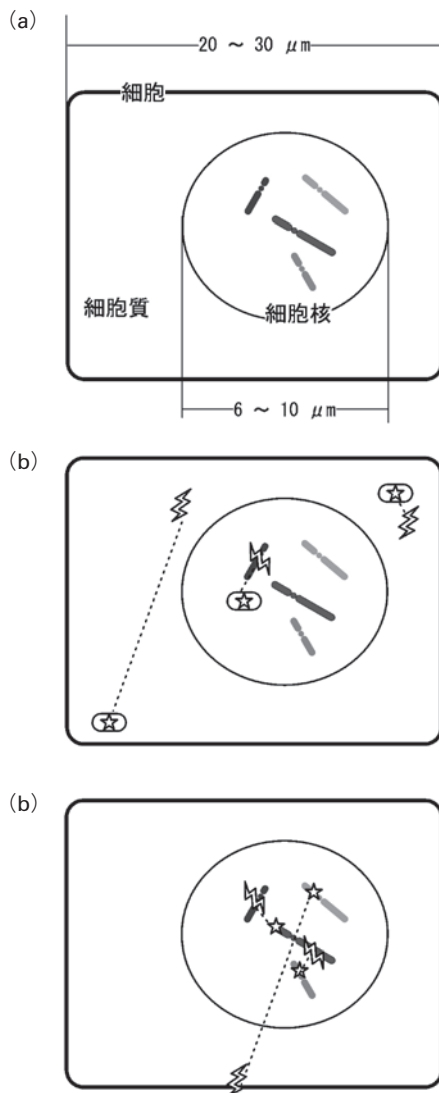


図 1 細胞の大きさと、トリチウム化合物の細胞内分布の概念図 (a) 細胞と細胞核の大きさの概略を示す。細胞内部は細胞核と細胞質に大別される。(b) トリチウムが HTO の形であるときには、細胞内に均一に分布するため、細胞核内に β 線が届く場合が少なく、DNA が損傷を受ける確率も低くなる。(c) トリチウムが OBT となり、DNA に取り込まれた場合には β 線の届く範囲は細胞核内にほぼ限られるため、DNA が損傷を受ける確率が高くなる。
☆: HTO, ☆: トリチウム, ----: トリチウム β 線の飛程, ⚡: 損傷

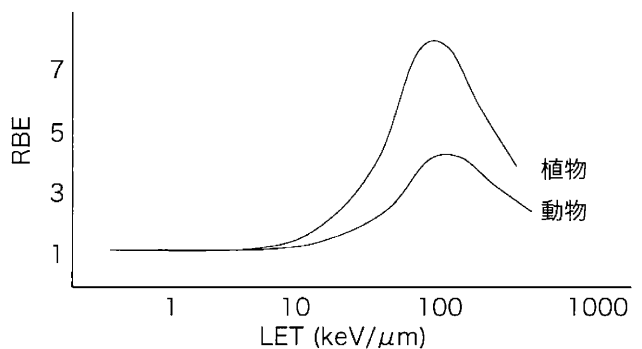


図 2 LET と RBE の関係。一般的に、LET が高くなると RBE が高くなるが、LET が約 $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ をピークにして、それよりも LET が高くなると RBE は低下する。生物の種類や用いる指標に関わらず、ほぼ同様の傾向を示す。

表1 トリチウムのRBE：細胞レベルでの研究（基準放射線がX線の場合）.

生物学的指標	放射線	基準放射線	線量 (Gy)	トリチウムのRBE	文献
ヒトリンパ球の染色体異常	HTOとX線	250 kVp X線	β : 2-4 X: 0.1-4.1	1.13	[3]
ヒトリンパ球の染色体異常	HTOとX線	180 kV X線	β : 0.28-2.45 X: 0.5-3.0	1.17 1.91#	[4]
ヒトリンパ球の染色体異常	HTOとX線	250 kVp X線	β : 0.25-7.0 X: 0.05-9.0	2.6 at 0.25 Gy 1.10 at 7 Gy 8.0*	[5]
マウス細胞の形質転換	HTOとX線	220 kV X線	β : 0.25-5.0 X: 0.5-4.0	<1-2	[6]
ヒト精子の染色体異常 (染色体型異常)	HTOとX線	220 kVp X線	β : 0.14-2.06 β : 0.25-3.74 X: 0.23-1.82	1.08 高線量 1.96 低線量 1.39*	[7, 8]
ヒト精子の染色体異常 (染色分体型異常)	HTOとX線	220 kVp X線	β : 0.14-2.06 β : 0.25-3.74 X: 0.23-1.82	1.65 高線量 3.0 低線量 2.17*	[7]
ヒト精子の染色体異常 (染色体切断)	HTOとX線	220 kVp X線	β : 0.14-2.06 β : 0.25-3.74 X: 0.23-1.82	1.14 高線量 2.07 低線量 1.47*	[7]
ヒト精子の染色体異常 (染色体交換型異常)	HTOとX線	220 kVp X線	β : 0.14-2.06 β : 0.25-3.74 X: 0.23-1.82	1.54 高線量 2.81 低線量 1.96*	[7]

文献[3]による再計算結果

* 文献[9]による再計算結果

表2 トリチウムのRBE：細胞レベルでの研究（基準放射線が γ 線の場合）.

生物学的指標	放射線	標準放射線	線量 (Gy)	トリチウムのRBE	文献
マウス細胞の生存率, 微小核形成, 突然変異	HTOと γ 線緩照射	Co-60 γ 線	β : ~0.5-~11.0 γ : ~0.5-~11.0	生存率: 1.5 微小核形成: 2.0 突然変異: 1.8	[10]
マウス初期胚生存率	HTOと γ 線緩照射	Co-60 γ 線	β : 0.6-16.3 γ : 0.6-16.3	受精直後: 1.09 2細胞期初期: 1.70 2細胞期後期: 1.25	[11]
マウス受精卵の染色体異常	HTOと γ 線緩照射	Co-60 γ 線	β : 0.09-0.34 γ : 0.05-0.30	2.0 1.62*	[12]
ヒトリンパ球の染色体異常	HTOと γ 線緩照射	Co-60とCs-137 γ 線	β : 0.14-2.10 γ : 0.05-4.0	2.0-2.7 2.39-3.14*	[13]
ヒト骨髓細胞の染色体異常	HTOと γ 線緩照射	Co-60とCs-137 γ 線	β : 0.13-1.11 γ : 0.25-2.0	1.13-3.1 1.30-4.96*	[13]

* 文献[9]による再計算結果

に依存し、低線量域で得られる値の方が高線量域で得られる値よりも大きくなる。したがって、一般公衆に対する影響を正しく推定するためには、今後は低線量および低線量率、特に500 mGy以下の線量でのトリチウム生物影響に関して詳細な研究を進める必要がある。しかも、低線量放射線による生物影響には、RBEの問題以外に、従来の高線量放射線では見られなかった低線量放射線に特有の生物現象が存在することが、近年明らかにされてきた。

3.3 低線量放射線による生物影響

従来、細胞死や突然変異生成などを指標とした解析では生物影響はほとんど無視できるとされてきた微量の放射線を細胞は感知し、多様な生物学的反応を生じていることが最近明らかになってきた。こうした応答反応がもつ生物学的意義は依然明らかでないところがあるが、低線量放射線による生体影響を考える上で大きな意味を持っており、生体による微量放射線の感知と応答という、生物学的基本機

構としてきわめて興味深いテーマである。ここでは、これら現象のうちのいくつかについて、トリチウムとの関連も含めて紹介する。

3.3.1 突然変異の高感度検出系

培養細胞は、細胞一つ一つを「個体」として扱うことが可能である。うまく実験を組めば解析対象数を容易に何十万個レベルにすることができるため、統計的な有意差を求めやすいという特徴もある。Tsuchiらは、異種生物間での染色体移入を利用して、体細胞突然変異頻度を通常の50倍~100倍起こりやすくした高感度検出系を開発し、その実験系を用いて低線量(率)トリチウム被ばくによる生体影響の解析を続けている[14]。この実験系は、体細胞突然変異の対象遺伝子としてよく利用される「ヒポキサンチン-グアニン・ホスホリボシル転移酵素(HPRT)の遺伝子」での変異を起こりやすくしたものである。HPRT酵素自体は生存に非必須な酵素であり、HPRT酵素を欠く細胞は6-チオグアニンという薬剤に耐性を獲得する一方で、アデ

ニンやゲアニンといった「プリン塩基」の新生合成経路を阻害すると死滅するという2つの性質を持っている。そのため、突然変異体を選択的に培養したり排除したりできることから、突然変異頻度の解析に多用されてきた。

通常の哺乳類細胞では、Hprt 遺伝子は性染色体である X 染色体に存在しているため、他の染色体にある遺伝子とは異なり、片方の Hprt 遺伝子は存在しない（雄）か不活化されている（雌）。特に雄由来細胞では、遺伝子が一つしかないため、突然変異体の検出頻度が安定していて解析しやすいという特徴がある。しかしながら、それでも通常の培養細胞で起きる変異の頻度は、2~4 Gy 程度の照射で 1×10^{-5} 程度で、自然発生で起きる $1 \sim 5 \times 10^{-6}$ 程度と比べてそれほど大幅な上昇ではない。そのため、線量が 500 mGy 程度を下回ると、自然発生頻度との差があるかどうかを見出すことは困難になるのが現状である。その理由の一つとして、「ヒト X 染色体には生存に必須な遺伝子が存在しているために、大規模な遺伝子欠失を起こした細胞は変異体として生存できない」ことが考えられる。このことは、突然変異体として検出できる遺伝子変異の範囲を限定させる効果があり、結果として突然変異頻度の上昇は抑えられることになる（図3）。そこで、あらかじめ Hprt 遺伝子に欠損をもつハムスター細胞に、正常なヒト X 染色体を細胞工学的に移入した細胞を用い、自然発生の突然変異頻度が低い細胞を選抜して、人工的な突然変異検出系を樹立した。この系では、細胞の生存と Hprt 遺伝子変異が完全に切り離されている。すなわち、ヒト X 染色体は Hprt 遺伝子を補うためにだけ導入されたものであり、細胞自体の生存はヒト X 染色体の状態とは関係ない。そのため、従来の細胞系では検出できなかった染色体全体に及ぶような遺伝子欠失を起こした場合でも、細胞は変異体として生存可能である（図3）。加えて、ハムスターなどの「げっ歯類」細胞中に導入されたヒト染色体は不安定になるという現象が知られており、わずかのきっかけで変異を起こしやすくなっている。実際、この細胞系を用いることで従来の細胞系よりも50~100倍高い頻度で突然変異を検出できることが確認できてい

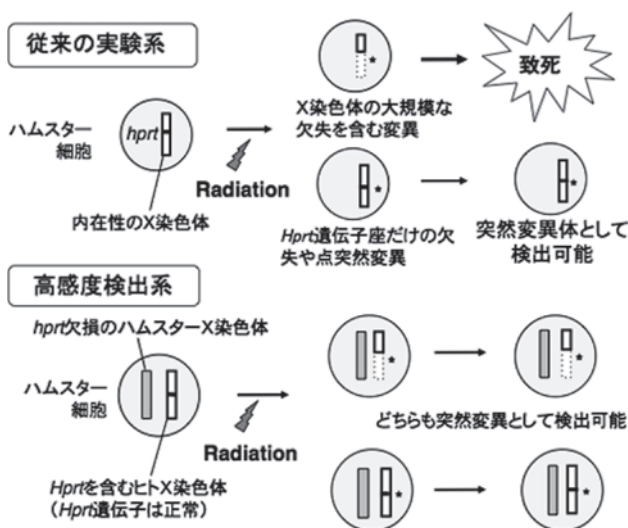


図3 突然変異高感度検出系の概念図。

る[14, 15]。

開発した突然変異の高感度検出系は、従来の系では検出が不可能であった低線量（100 mGy レベル）での突然変異検出を可能にした。つまり、総線量を下げることによって照射時間を短縮できるので、これまでの細胞実験系では細胞の安定的な維持が困難なために調べることができなかったような、低線量率での影響評価実験も可能となった[16]。十分に低い線量率（1日5 mGy 以下のレベル）での実験を行うためには、さらなる条件検討も必要であるが、このような系を活用して、特に低線量率での実験が進められることで、今まさに議論となっている低線量（率）被ばくの影響を考慮するための科学的なデータが提供できるのではないかと考えている。

3.3.2 バイスタンダー効果

前述のように、細胞にトリチウムが取り込まれた場合、その β 線の飛程の短さから、トリチウムを取り込んだ細胞から周囲に隣接する細胞まで β 線が届いて直接影響することは少ないと考えられる。しかし、他の線質の電離放射線を用いた研究では、放射線に直接被ばくしていない細胞にも細胞死、突然変異が引き起こされることが知られており、バイスタンダー効果と呼ばれている。飛程の短い β 線を放出するトリチウムの生体影響においてもバイスタンダー効果を考慮する必要があると考えられる。

放射線誘発バイスタンダー効果とは、放射線に直接被ばくしていない細胞（非標的細胞）に、周囲の直接被ばくをした細胞（標的細胞）を介して、様々な放射線生物影響が誘導される現象であり、1992年に Nagasawa らが報告した[17]。Nagasawa らは Pu238 からの α 線を細胞集団のうちの1%だけに照射したにもかかわらず、30%の細胞で姉妹染色分体交換が検出されたことから、バイスタンダー効果を見いだしたが、その後も α 線を用いた研究から、染色体異常、突然変異、細胞死などが非標的細胞で亢進することが見いだされている。

放射線誘発バイスタンダー効果のメカニズムはまだ十分には明らかにされていないが、1998年にコロンビア大学の Hei らのグループが、 α 線マイクロビーム照射装置で細胞核、あるいは細胞質いずれかだけに α 線を通過させた場合、どちらの場合でも照射された細胞と共培養した細胞で

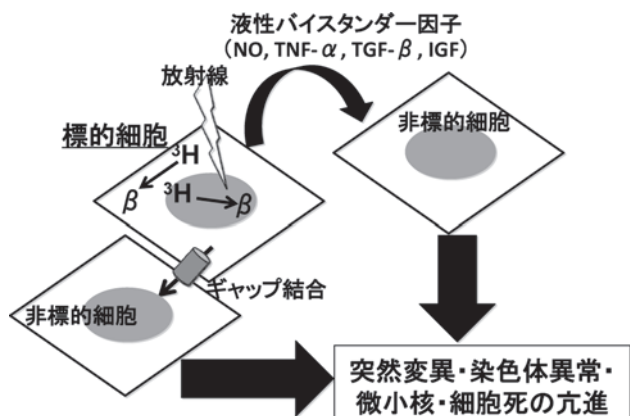


図4 放射線誘発バイスタンダー効果の作用モデル。

突然変異頻度の上昇が見られたことから、細胞核内のゲノム DNA に生じた損傷のみがバースタンダー効果の引き金になるのではないと示唆されている[18]。標的細胞内で電離放射線被ばくによってゲノム DNA などの細胞構成因子に損傷が生じた後、その影響が非標的細胞（バースタンダー細胞）に伝わるプロセスとしては、細胞間をつなぐギャップ結合を介する経路と液性因子による経路が主に示唆されている（図4）。

隣接する細胞同士はコネクシンとよばれるタンパク質から成るギャップ結合でつながっており、この結合を通して、1 kDa 以下の小分子を隣接細胞に移行させることができる。Heiらはギャップ結合阻害剤で細胞を前もって処理するとバースタンダー効果が抑制されると報告した[19]ことから、バースタンダー効果におけるギャップ結合が重要な役割を果たすことが示されており、この結合を通して細胞間に移行する因子としてはカルシウムイオン、長寿命ラジカルなどが示唆されている。

一方、隣接せず離れた場所に存在する細胞間でも放射線誘発バースタンダー効果を引き起こすことが知られている。MothersillとSeymourは、0.5 Gyの γ 線を照射した標的細胞をしばらく培養した培養液を、照射していない細胞に加えると、これら非標的細胞集団で生存率が低下することを報告し、標的細胞から分泌される可溶性の因子が離れた非標的細胞へのバースタンダー効果に関与することが示唆された[20]。これまでの研究からバースタンダー因子として、細胞間情報伝達因子として知られる多くの液性因子が示唆されている。一方、Matsumotoらは内因性の一酸化窒素がバースタンダー因子の一つであると報告している[21]。このように α 線などの高エネルギー電離放射線を用いてバースタンダー効果について多くの報告がなされているが、トリチウム β 線のバースタンダー効果を介した生物影響についてはほとんど明らかにされていない。しかし、低エネルギーであるトリチウム β 線では、標的細胞での放射線の直接的効果以上に、非標的細胞に対するバースタンダー効果を介した影響の方が、生体全体としての放射線影響に対する寄与が大きい可能性があり、今後、トリチウム β 線のバースタンダー効果の詳細を明らかにしていく必要がある。

3.3.3 放射線適応応答

低線量放射線に対する生体応答の一つとして、放射線適応応答が知られている。これは、予め低線量放射線による照射を受けた細胞において、その後の高線量放射線照射による影響が軽減される現象であり（図5）、1984年にOlivieriらによって初めて見いだされたものである[22]。彼らは、ヒト末梢リンパ球を予め低濃度のトリチウムチミジン存在下で培養した後、高線量X線によって誘発される染色体異常を調べたところ、トリチウムチミジン前処理をした細胞では、前処理をしなかった細胞よりも染色体異常頻度が減少することを明らかにした。その後の研究により、トリチウムだけでなく、X線など他の放射線によっても適応応答が誘導されることや、ヒト以外にもマウスやラットなどの動物の細胞でも観察され、また染色体異常の

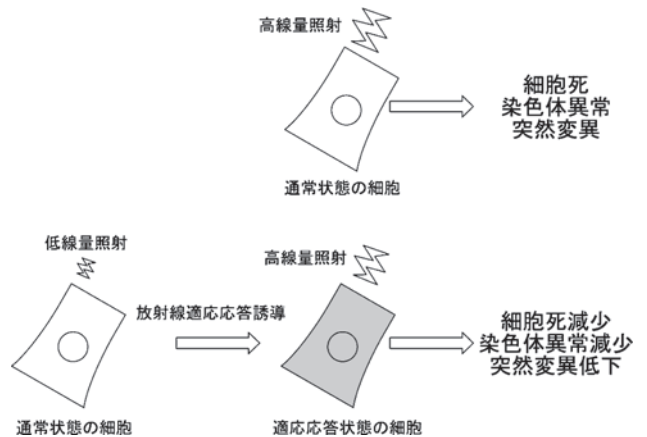


図5 放射線適応応答の反応概念図。

他に、細胞死や突然変異などを指標としても見られることが明らかにされた。さらに、細胞を用いた研究だけでなく個体を用いた研究でも見られることがわかり、広く生物種を超えて普遍的に存在する、低線量放射線に対する生体防御の基本機構であると考えられるに至った。

特に、Sasakiはマウス細胞を用いて以下のことを明らかにした[23]。

1. 低線量 X 線 (0.02 Gy) の前照射を受けた細胞は、その後の高線量 X 線による染色体異常、突然変異誘発、致死効果に関して放射線影響が軽減される。
2. 低線量による前照射の効果が現れ始めるのは照射から約 1 時間後からであり、4 時間～9 時間で最高となり、約 20 時間持続する。
3. 前照射の効果は 0.01 Gy から見られるが、0.1 Gy 以上の照射では、放射線適応応答を誘導せず、却って放射線適応応答状態にある細胞に対しては適応応答を消去する作用がある。
4. 低線量 X 線の代わりに、低濃度の過酸化水素で処理しても、その後の高線量放射線による染色体異常の誘導が減少する。
5. 生体は外界からの刺激を受けると、その情報を細胞内の種々の分子に伝達し、生物活性を発現するが、放射線適応応答には細胞内の情報伝達系が関与している。

細胞内情報伝達の過程では、タンパク質にリン酸が結合することによって、タンパク質機能が調節されることが多い。タンパク質にリン酸を結合させる酵素（タンパク質リン酸化酵素）が多数知られており、それらを総称してプロテインキナーゼと呼び、いずれも生物機能の調節を行っているが、そのうちの 1 種のプロテインキナーゼ C (PKC) が、放射線適応応答に重要な役割を果たしていることが明らかになった。PKC は、類似の構造や機能を持つ α , β , γ など 10 種類以上の亜種が知られているが[24]、その中でも PKC α が低線量放射線によって酵素活性が上昇することを Shimizu らは明らかにし、PKC α が放射線適応応答誘導に関与することを示唆した[25]。

Olivieri らはトリチウムチミジンによる放射線適応応答の検出にヒトリンパ球を用いたが、Tachibana らはマウス

細胞を用いてトリチウムチミジンによる放射線適応応答を解析した[26]。マウス細胞をトリチウムチミジン (3.7 kBq/ml) で4日間前処理した後に、X線 (5 Gy) 照射した。高線量 X線によってDNA切断が生じるが、細胞は大部分の切断を修復している。しかし、ごくわずかの切断が修復されない場合には染色体が切断されたまま取り残される。このような状態の細胞を特殊な処理をすると、切断された染色体を顕微鏡下で観察することができるようになる。これを微小核と呼び、DNAの損傷量や修復の度合いを示す指標とすることができる。この方法を用いて、低濃度トリチウムチミジンで前処理した細胞について放射線適応応答を検討したところ、前処理をした細胞では前処理をしなかった細胞よりも微小核形成頻度が低下し、マウス細胞でも適応応答が誘導されることを確認した。さらに、まだ予備実験の段階であるが、低濃度トリチウムチミジンによる放射線適応応答の誘導にもPKC α が関与することを示唆するデータを得ている。

また、BroomeらはHTOを用いて放射線適応応答を検討した[27]。その結果、HTOの β 線照射により1 mGyから500 mGyを予め照射した細胞にX線 (4 Gy) を照射し、微小核形成を調べたところ、これらの線量で適応応答が誘導されることを明らかにした。したがって、トリチウム β 線による放射線適応応答はチミジンのようなOBTだけでなく、HTOによっても誘導されることが示された。

3.3.4 幹細胞への影響

生体を構成する細胞は常に新陳代謝を繰り返しており、古い細胞は排除されて新たな細胞が作られている。新たな細胞を作る元になる細胞が幹細胞であり、近年大きな研究の進展がある。最近開発されたiPS細胞も幹細胞の1種であり、様々な細胞になりうる性質を有していることはよく知られている。赤血球や白血球などの血液細胞を作る元になる幹細胞を造血幹細胞と呼ぶ。Giacomoらは、この造血幹細胞を低濃度のトリチウムチミジンやHTOで処理し、幹細胞の機能を検討した[28]。その結果、細胞死が見られない程度の低濃度で細胞を処理したときに、細胞の増殖などに影響が見られ、個体内での血液細胞形成機能に何らかの影響があることが明らかになった。幹細胞のように活発に増殖する細胞でのトリチウムの影響評価はきわめて重要であるが、これまで殆ど行われていない。今後はこのような検討が必要であるが、近年の幹細胞研究の進展を受けて、こうした研究が大きく進むことが期待される。

3.4 トリチウム β 線の特性と今後の課題

トリチウム β 線は、非常に低エネルギーであるため、高エネルギー β 線とはその性質が異なるところがある。トリチウム β 線の特性は、生物影響を検討する場合にも考慮する必要がある。

3.4.1 平均電離密度と飛程

電子のエネルギーが減少するとstopping powerが上昇するため、トリチウム β 線の平均電離密度は高い。したがって、低エネルギー電子線は高エネルギー電子線よりも平均電離密度は高い。前述したように、RBEは電離密度を

示す線エネルギー付与 (LET) の関係で表すため、同じ β 線であってもエネルギーにより電離密度が異なることはRBEの評価にも関係する。ところで、電離密度分布を示す指標としては、LETが通常用いられるが、 β 線では飛跡は複雑な形状を示し、特に低エネルギー β 線では直線で近似できないため、lineal energyを用いる方が適切であるとする考えもある[29]。

3.4.2 吸収線量の不均一性

電子は停止する直前に大きなエネルギー付与があるため、トリチウム β 線は飛程の終末付近で高い線量を与えることになる。前述したように細胞核内にあるDNA分子はタンパク質などと複合体を形成しているが、この複合体の大きさは数十nmから数百nm程度であり、トリチウム β 線の飛程はこれとほぼ同程度のサイズである。細胞核内で放出されたトリチウム β 線の飛程の末端が、DNA分子の上にあった場合には、他に比べてそのDNA分子に対して比較的大きな線量が局所的に与えられることになる。DNA分子上の極めて限局された箇所に複数の電離が生じると、2個以上の損傷が集中して生じ「クラスター損傷」と呼ばれる複雑なDNA損傷が形成される[30]。クラスター損傷は修復しにくい損傷であるため、生物にとっては重大な影響を及ぼしうる損傷である。恐らく、トリチウム β 線の方が γ 線やX線に比べて、クラスター損傷がより生じやすく、このことがトリチウムのRBEが1ではなく2に近い値となる原因ではないかと考えられる。

3.4.3 線量と線量率

RBEは吸収線量の大きさに依存し、低線量域で得られる値の方が高線量域で得られる値よりも大きくなる。例えば、図6は細胞に高LET放射線と低LET放射線を照射した時の吸収線量と生存率の関係を表したものである。横軸に線量を、縦軸に生存率を片対数表示で示すと、高LET放射線の生存曲線はほぼ直線で近似でき、低LET放射線の生存曲線は線形-二次曲線で近似できる。生存率 S_1 と S_2 を

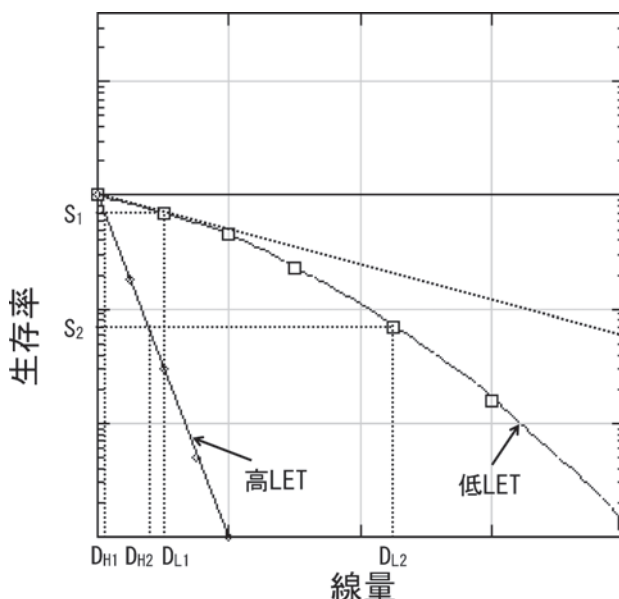


図6 高LET放射線と低LET放射線による生存曲線。

与える高 LET 放射線の線量をそれぞれ D_{H1} , D_{H2} , 低 LET 放射線の線量をそれぞれ D_{L1} , D_{L2} とすると, 3.2.2 の式 (1) より, 生存率 S_1 の時の RBE は

$$RBE_{S1} = D_{L1} / D_{H1}$$

生存率 S_2 の時の RBE は

$$RBE_{S2} = D_{L2} / D_{H2}$$

となり, $RBE_{S1} > RBE_{S2}$ であることは図より明らかである。加えて, 低線量放射線による生物影響には, 従来の高線量放射線では見られなかった低線量放射線に特有の生物現象が重要な役割を果たしている。想定される被ばくは, 低線量・低線量率であるため, 一般公衆のトリチウムのリスク評価には, 低線量および低線量率のトリチウム β 線の生物影響研究を進める必要がある。

3.4.4 化学形

前述したように, トリチウムがどのような化合物の形で生物体内に存在するかは, 体内分布を考える上で重要である。HTO の形であれば体内に広く分布するため, 生物体は全身にほぼ均一に被ばくを受ける。しかし, OBT は, 生体構成分子として体内に留まるため, 長期にわたって β 線を放出し続ける。特に, DNA 分子にトリチウムが取り込まれると DNA 分子内から β 線が放出されることになるが, トリチウム β 線の飛程と細胞核の大きさから, この β 線が細胞核外に出ることはほとんどなく, そのエネルギーはほぼ全て細胞核内に与えられるものと考えられる。ところが細胞核内には DNA が密に存在するため, DNA に多くの損傷が集中して生じ, 細胞核以外の部分にはほとんど β 線の被ばくは生じないこととなる。逆に言うと, HTO は生体内に広く分布するために, 損傷が集中することなく, まばらであることが多い。このようにトリチウムを含む物質の化学形の違いは, トリチウムの生体内挙動を考える上で重要な要素であり, 生物影響の面からも無視できない。特に, これまでの研究は HTO を中心として行われているが, 体内に残存する期間は OBT の方が長いため, その影響はより大きい可能性があり, 今後は HTO だけでなく OBT に関する研究も必要である。

3.4.5 核種の変換

DNA やタンパク質などでの生体構成分子に含まれるトリチウムが β 壊変すると, 本来水素であった原子がヘリウムに変換してしまう。これにより, その生体構成分子の機能に何らかの変化が生じることが推測される。こうした点も, 生体影響の観点から, 検討すべき課題である。

3.4.6 同位体効果

トリチウムは水素の同位体であるが, 原子核の大きさには 3 倍の違いがある。この違いにより, 生体分子に取り込まれたときに分子構造に何らかの変化が生じる可能性があり, 果たして同じ水素として取り扱うことが妥当であるかには疑問がある。これはトリチウムの放射線による生物影響とは異なるものであるが, トリチウムが生体に与える効果として無視できないことである。

3.5 おわりに

はじめにも述べたように, 現在 ICRP は電子に関してはすべて放射線加重係数を 1 と定めている。しかし, これまでのトリチウム研究から明らかにされている RBE は 1 よりも高い。さらに, 低エネルギー β 線のもつ電離密度や吸収線量付与の不均一性を考えると, トリチウム β 線に関しては放射線加重係数を見直す必要があるのではないかと考えられる。したがって, 今後はこのような観点からトリチウム研究を推進する必要があると考えられる。

残念ながら近年トリチウムの生物影響に関する研究は世界的に非常に少ないのが実情である。わが国でも, かつてトリチウム生体影響研究班により大規模な研究が行われたが, 研究班の終了に伴い研究者の数は減少し, 現在では核融合科学研究所の LHD 計画共同研究における生物影響グループが, わが国においてトリチウム生物影響研究に主体的に取り組んでいるただ一つの存在であると言っても過言ではない。しかし, この 3 回の講座で述べられてきた最近の研究成果の多くはそこから生まれたものであり, その意義は非常に大きいと言える。

福島第一原子力発電所事故以来, 低線量放射線の人体影響は国民的関心事となっている。だが, 低線量・低線量率放射線被ばくした場合と被ばくしない場合との間の差を検出するための統計学的検出力に限界があるため, 残念ながら人体影響を明確に示すことができないのが現状である。また, こうした困難があるために研究がなかなか進展していなかった。この状況はトリチウムについても同様である。これまで述べてきたように, 今後トリチウムも含めて低線量・低線量率の生物影響を解明することが必須であることを再度強調したい。

参考文献

- [1] A.L. Carsten, *Advances in Radiation Biology* (eds. Lett & Adler) (Academic Press, 1979).
- [2] ICRP Publication 103. (Pergamon Press, 2007).
- [3] J.S. Prosser *et al.*, *Radiat. Prot. Dosim.* **4**, 21 (1983).
- [4] E. Bocian *et al.*, *Curr. Top. Radiat. Res.* **12**, 168 (1978).
- [5] N. Vulpis, *Radiat. Res.* **97**, 511 (1984).
- [6] J.B. Little, *Radiat. Res.* **107**, 225 (1986).
- [7] Y. Kamiguchi *et al.*, *Mutat. Res.* **228**, 125 (1990).
- [8] Y. Kamiguchi *et al.*, *Mutat. Res.* **228**, 133 (1990).
- [9] M.P. Little and B.E. Lambert, *Radiat. Environ. Biophys.* **47**, 71 (2008).
- [10] A.M. Ueno *et al.*, *Radiat. Res.* **91**, 447 (1982).
- [11] T. Yamada *et al.*, *Radiat. Res.* **92**, 359 (1982).
- [12] Y. Matsuda *et al.*, *Mutat. Res.* **160**, 87 (1986).
- [13] K. Tanaka *et al.*, *Mutat. Res.* **323**, 53 (1994).
- [14] H. Tauchi *et al.*, *Fusion Sci. Tech.* **41**, 413 (2002).
- [15] H. Tauchi *et al.*, *J. Radiat. Res.* **50**, 441 (2009).
- [16] H. Tauchi *et al.*, *Fusion Sci. Tech.* **60**, 1173 (2011).
- [17] H. Nagasawa and J.B. Little, *Cancer Res.* **52**, 6394 (1992).
- [18] H. Zhou *et al.*, *J. Radiat. Res.* **50** (Suppl. A), A59 (2009).
- [19] H. Zhou *et al.*, *Radiat. Prot. Dosim.* **99**, 227 (2002).
- [20] C. Mothersill and C.B. Seymour, *Radiat. Res.* **149**, 256 (1998).

- [21] H. Matsumoto *et al.*, *Radiat. Res.* **155**, 387 (2001).
[22] G. Olivieri *et al.*, *Science* **223**, 594 (1984).
[23] M.S. Sasaki, *Int. J. Radiat. Biol.* **68**, 281 (1995).
[24] Y. Nishizuka, *FASEB J.* **9**, 484 (1995).
[25] T. Shimizu *et al.*, *Exp. Cell Res.* **251**, 424 (1999).
[26] A. Tachibana *et al.*, *Fusion Sci. Tech.* **60**, 1197 (2011).
[27] E.J. Broome *et al.*, *Radiat. Res.* **158**, 181 (2002).
[28] F. Di Giacomo *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **87**, 556 (2011).
[29] D.T. Goodhead, *J. Radiol. Prot.* **29**, 321 (2009).
[30] D.T. Goodhead, *Int. J. Radiat. Biol.* **65**, 7 (1994).